

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-252303

(43) 公開日 平成7年(1995)10月3日

(51) Int.Cl.⁶

C 0 8 B 37/16

識別記号

庁内整理番号

7433-4C

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 23 頁)

(21) 出願番号 特願平6-55643

(22) 出願日 平成6年(1994)3月25日

(31) 優先権主張番号 特願平6-6982

(32) 優先日 平6(1994)1月26日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000003193

凸版印刷株式会社

東京都台東区台東1丁目5番1号

(72) 発明者 吉永 雅信

東京都台東区台東一丁目5番1号 凸版印

刷株式会社内

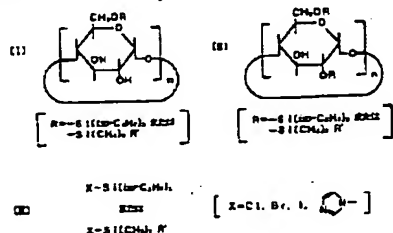
(54) 【発明の名称】 シクロデキストリン誘導体およびその製造方法

(57) 【要約】

【目的】 種々のシクロデキストリン誘導体の出発原料となるシクロデキストリンのアルキルシリル化誘導体を提供すること、およびこのアルキルシリル化誘導体を高収率で得ることができる方法を提供することとする。

【構成】 シクロデキストリンと下記式 (III) で表される化合物とを反応させ、下記式 (I)、式 (II) で表されるシクロデキストリンのアルキルシリル化誘導体を得る。

【化25】

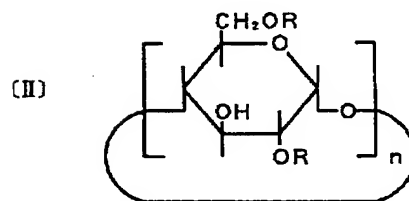
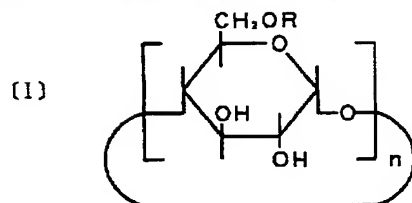


【特許請求の範囲】

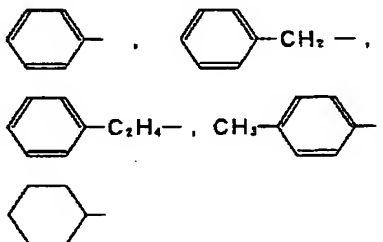
クロデキストリン誘導体。

【請求項1】 下記式 (I) または式 (II) で表されるシ

【化1】

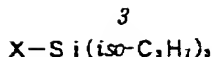


上記式 (I), 式 (II) において、

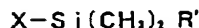
 $n = 6, 7$ または 8 $R = -Si(iso-C_3H_7)_2$ または $-Si(CH_3)_2 R'$ ここで、 $R' = n-C_8H_{17} \sim n-C_{12}H_{25}, -C(CH_3)_3$ 

【請求項2】 シクロデキストリンと下記式 (III) で表される化合物とを反応させることを特徴とするシクロデキストリン誘導体の製造方法。

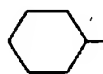
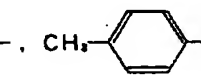
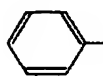
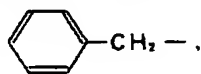
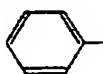
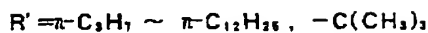
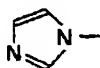
【化2】



〔Ⅲ〕 または



上記式〔Ⅲ〕において、
X=Cl, Br, I,



【請求項3】 0～40℃の雰囲気下で反応させることを特徴とする請求項2に記載のシクロデキストリン誘導体の製造方法。

【請求項4】 70～120℃の雰囲気下で反応させることを特徴とする請求項2に記載のシクロデキストリン誘導体の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、シクロデキストリンの種々の誘導体の合成における出発原料として使用される、シクロデキストリンのアルキルシリル化誘導体およびその製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】 シクロデキストリン（以下場合によりCDと略記する）は分子内に疎水性の空洞を有し、外側は親水性で水中油型ミセルに似た機能を示す化合物である。このようなCDはその空洞径に応じて疎水性のゲスト分子を取り込み水溶液中で複合体を形成し、調整法によっては固体の包接化合物を単離することもできる。この立体選択的な相互作用によりゲスト分子の物理化学的性質を微妙に変化させることができるため、製剤への有効利用が期待でき、各方面で種々に利用され、また利用

が図られている化合物である。

【0003】 特にCDの2, 3または6位の水酸基を部分的に残してなるかまたは他の置換基に置換せしめたCD誘導体の場合は、その水酸基または他の置換基との相互作用により包接能が大幅に変化するため、ゲスト分子の種類、その物性を大きく変化させることが期待できる。

【0004】 従ってこのような水酸基を他の置換基に置換せしめたCD誘導体について種々の研究がなされてきた。

【0005】 例えば、J.Carbohydr.Chem., 7 293-308(1988)や Carbohydr.Res., 187 203-221(1989)の竹尾らの論文や、Carbohydr.Res., 224 307-309(1992)には、CDの水酸基の一部をアルキルシリル化し、次いで目的とするCD誘導体を得るという方法がとられている。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】 しかしながら、前記文献に記載された、目的CD誘導体を得るための中間物質であるCDのアルキルシリル化誘導体を製造する方法では、シリル化剤とは別に塩基が必要となる。また、一級水酸基（6位の水酸基）のみにアルキルシリル基が導入されたものと、1個不足または2位水酸基に1個過剰に導入されたものの混合物として確認されることが多い。そのため、この混合物から、必要とする一級水酸基のみすべて（すべての一級水酸基のみ）にアルキルシリル基が導入されたものを分離することは難しく、また手間がかかり収率もたいへん悪いものとなる。

【0007】 本発明は、上記問題点を解決するためになされたものであって、種々のCD誘導体の合成における出発原料として有用な、CDのアルキルシリル化誘導体を提供すること、および、このCDのアルキルシリル化誘導体を高収率で得ることができる方法を提供することを目的とする。

【0008】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、鋭意研究の結果、CDと下記式〔II〕で表される化合物（ハロゲン化アルキルシランまたはアルキルシリルイミダゾール）とを反応させることにより、CDの一級水酸基（6位の水酸基）のみすべてを選択的にアルキルシリル基（下記式〔II〕で表される化合物のハロゲンまたはイミダゾール基を除いた基をいう。以下同じ。）で保護したCD誘導体（下記式〔I〕）を、また反応条件を変えることにより、2位と6位の水酸基のみすべてを選択的にアルキルシリル基で保護したCD誘導体（下記式〔I〕）を製造できることを見いだした。

【0009】

【化3】

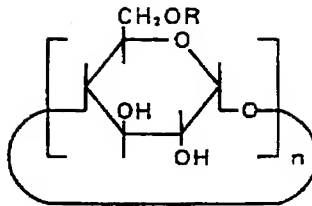
(4)

特開平7-252303

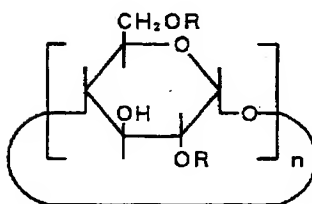
5

6

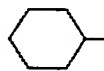
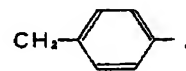
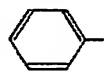
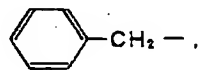
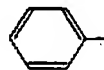
(I)



(II)



上記式 (I), 式 (II) において、

 $n=6, 7$ または 8 $R=-Si(iso-C_3H_7)_2$ または $-Si(CH_3)_2 R'$ ここで、 $R'=\pi-C_6H_5, \sim \pi-C_{12}H_{25}, -C(CH_3)_3$ 

【0010】

【化4】

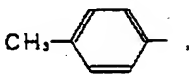
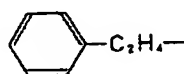
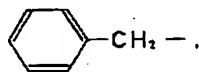
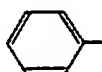
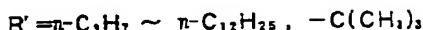


(III)

または



上記式 (III) において、
 $X=Cl, Br, I,$



【0011】また、本発明者らは、上記式 (I)、(I') で表されるCD誘導体が、さらに別の、種々のCD誘導体の合成における出発原料としても有用であることを確認した。

【0012】前記反応における反応温度は0~40℃、好ましくは10~30℃とすることにより、確実に一級水酸基のすべてにアルキルシリル基を導入できる。40℃をこえると、部分的に二級水酸基にアルキルシリル基が導入されることがあるが、40℃以下、特に30℃以下であれば確実に一級水酸基のみすべてにアルキルシリル基が導入できる。これは、アルキルシリル基が、バルキー（嵩が大きい）であるため立体障害がおこり二級水酸基に入りにくいためであると考えられる。

【0013】また、反応温度が10℃以下、特に0℃以下であると、一級水酸基すべてにアルキルシリル基を導入するのに時間がかかりすぎるか、一部導入されないものができる、といった問題点がある。

【0014】また、反応温度を70~120℃とすることにより、2位と6位の水酸基のみすべてをアルキルシリル基で置換することができる。70℃以下とした場合には反応が長くかかりすぎ、ハロゲン化アルキルシランやアルキルシリルイミダゾールが分解してしまい反応がおこらなくなるし、また、反応したとしても一部目的とする基が導入されないものができる。また、120℃をこえても同様にハロゲン化アルキルシランやアルキルシ

8

リルイミダゾールが分解し反応がおこらなくなる。

【0015】使用できるハロゲン化アルキルシランとしては、前記式 (III) で表される、トリイソプロピルシリルクロライド、トリイソプロピルシリルアイオダイド、トリイソプロピルシリルプロマイド、ジメチルプロピルシリルクロライド、ジメチルフェニルシリルクロライド、ジメチルベンジルシリルクロライド、ジメチルシクロヘキシルシリルクロライド等が例示できる。また、アルキルシリルイミダゾールとしては、前記式 (III) で表される、トリイソプロピルシリルイミダゾール、ジメチルフェニルシリルイミダゾール、ターシャールブチルジメチルシリルイミダゾール、ジメチルベンジルシリルイミダゾール等が例示できる。

【0016】本発明により得られる、CDのアルキルシリル化誘導体から、さらに別の、目的とするCD誘導体を製造する場合、例えば、6位の水酸基のみすべてを目的とする置換基により置換したCD誘導体を得るには、上記式 (I) に示される(6-O-アルキルシリル)-CDの2位および3位の水酸基に保護基を導入した後、脱シリル化して得られたCD誘導体の6位の水酸基に、目的とする置換基を導入した後保護基を除去すれば良い。

【0017】2位の水酸基のみすべてを目的とする置換基により置換したCD誘導体を得るには、上記式 (I) に示される(6-O-アルキルシリル)-CDの2位の水酸基をベンジル化またはアリル化した後脱シリル化し、次いで3位と6位の水酸基に保護基を導入し、次いで2位のベンジル基またはアリル基を脱離せしめた後、2位の水酸基に目的とする置換基を導入し、最後に保護基を除去すれば良い。

【0018】また、2位の水酸基のみすべてを目的とする置換基により置換したCD誘導体を得る方法としては、上記式 (I) に示される(6-O-アルキルシリル)-CDに、酸化ジブチルスズを反応させて環状スズ中間体を合成し、次いで酸ハロゲン化物と反応させスズを脱離し2位の水酸基をアシル化することもできる。

【0019】3位の水酸基のみすべてを目的とする置換基により置換したCD誘導体を得るには、上記式 (I) に示される(6-O-アルキルシリル)-CDの2位の水酸基をベンジル化またはアリル化し、そして3位の水酸基に目的とする置換基を導入した後、2位のベンジル基またはアリル基を脱離せしめ、次いで脱シリル化すれば良い。

【0020】また、3位の水酸基のみすべてを目的とする置換基により置換したCD誘導体を得るには、上記式 (I) に示される(2, 6-ジ-O-アルキルシリル)-CDの3位の水酸基に目的とする置換基を導入した後脱シリル化すれば良い。

【0021】3位と6位の水酸基のみすべてを目的とする置換基により置換したCD誘導体を得るには、上記式

〔I〕に示される(6- α -アルキルシリル)-CDの2位の水酸基に保護基を導入し、次いで脱シリル化した後3位と6位の水酸基に目的とする置換基を導入し、次いで保護基を除去すれば良い。

〔0022〕2位と6位の水酸基のみすべてを目的とする置換基により置換したCD誘導体を得るには、上記式〔I〕に示される(6- α -アルキルシリル)-CDの2位の水酸基をベンジル化またはアリル化し、次いで3位の水酸基に保護基を導入した後に脱シリル化を行い、次いで2位のベンジル基またはアリル基を脱離せしめた後2位と6位の水酸基に目的とする置換基を導入し、次いで保護基を除去すれば良い。

〔0023〕また、2位と6位の水酸基のみすべてを目的とする置換基により置換したCD誘導体を得るには、上記式〔II〕に示される(2,6- α -アルキルシリル)-CDの3位の水酸基に保護基を導入した後に脱*

*シリル化を行い、次いで2位と6位の水酸基に目的とする置換基を導入し、その後で保護基を除去すれば良い。

〔0024〕2位と3位の水酸基のみすべてを目的とする置換基により置換したCD誘導体を得るには、上記式〔I〕に示される(6- α -アルキルシリル)-CDの2位と3位の水酸基に目的とする置換基を導入し、次いで脱シリル化すれば良い。

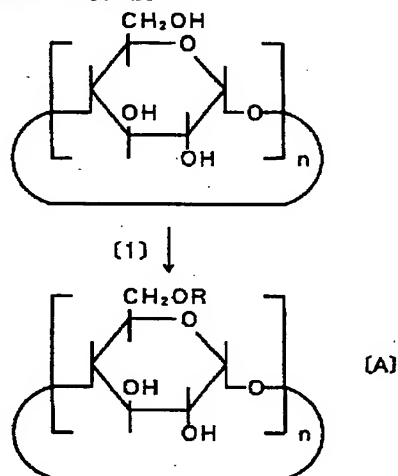
〔0025〕

〔実施例〕以下に本発明を更に具体的に説明する。本発明においてCDは、 n が6のものを α -CD、 n が7のものを β -CD、 n が8のものを γ -CDという。

〔0026〕以下に、上記式〔I〕に示される、本発明のCD誘導体の具体的な合成例を示す。

〔0027〕

〔化5〕

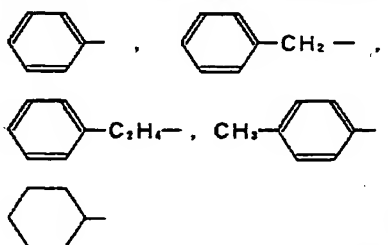


上記式において、

$n=6, 7$ または8

$R = -Si(iso-C_3H_7)_2$ または $-Si(CH_3)_2 R'$

ここで、 $R' = \pi-C_2H_5, \sim \pi-C_{12}H_{25}, -C(CH_3)_3$



〔0028〕＜実施例1＞

＞＞

＜(6- α -トリイソプロピルシリル) β -CDの合成 50 反応〔1〕-1

β -CDを脱水ピリジンに溶解し、窒素雰囲気下0~5℃に冷却する。次いで脱水ピリジンに溶解したトリイソプロピルシリルクロライドをゆっくりと滴下する。滴下終了後0~5℃で1時間、室温下で24時間反応させる。反応終了後そのまま大量の水の中に加え再沈殿させる。沈殿物は濾別し水次いで冷メタノールで洗浄後乾燥する。クロロホルム/エタノールより再結晶を2回行うことで精製し、(6-O-トリイソプロピルシリル) β -CD [A]を得る(収率:約85%)。

【0029】<実施例2>

<<(6-O-トリイソプロピルシリル) γ -CDの合成>>

反応[1]-2

β -CDを γ -CDに変更した以外は反応[1]-1と同様にして、(6-O-トリイソプロピルシリル) γ -CD [A]を得る(収率:約75%)。

【0030】<実施例3>

<<(6-O-トリイソプロピルシリル) α -CDの合成>>

反応[1]-3

α -CDを脱水ピリジン/脱水DMF=4/3に溶解し、窒素雰囲気下0~5℃に冷却する。次いで脱水ピリジンに溶解したトリイソプロピルシリルクロライドをゆっくりと滴下する。滴下終了後0~5℃で1時間、室温下で24時間反応させる。反応終了後ピリジンおよびDMFを減圧下40℃以下で濃縮し、残渣にメタノールを加え沈殿物を発生させる。沈殿物を集め、クロロホルム/メタノールより再結晶を2回行うことで精製し(6-O-トリイソプロピルシリル) α -CD [A]を得る(収率:約75%)。

【0031】<実施例4>

<<(6-O-ジメチルプロピルシリル) β -CDの合成>>

反応[1]-4

トリイソプロピルシリルクロライドをジメチルプロピルシリルクロライドとし、再結晶の溶媒としてクロロホルム/エタノールをクロロホルム/メタノールに変更した以外は[反応1]-1と同様にして(6-O-ジメチルプロピルシリル) β -CD [A]を得る(収率:約70%)。

【0032】<実施例5>

<<(6-O-ジメチルオクチルシリル) β -CDの合成>>

反応[1]-5

トリイソプロピルシリルクロライドをジメチルオクチルシリルクロライドに変更した以外は反応[1]-1と同様にして(6-O-ジメチルオクチルシリル) β -CD [A]を得る(収率:約60%)。

【0033】<実施例6>

<<(6-O-ジメチルドデシルシリル) β -CDの合成

>>

反応[1]-6

トリイソプロピルシリルクロライドをジメチルドデシルシリルクロライドに変更した以外は反応[1]-1と同様にして(6-O-ジメチルドデシルシリル) β -CD [A]を得る(収率:約50%)。

【0034】<実施例7>

<<(6-O-ジメチルフェニルシリル) α -CDの合成>>

10 反応[1]-7

トリイソプロピルシリルクロライドをジメチルフェニルシリルクロライドに変更した以外は反応[1]-3と同様にして(6-O-ジメチルフェニルシリル) α -CD [A]を得る(収率:約75%)。

【0035】<実施例8>

<<(6-O-トリイソプロピルシリル) β -CDの合成>>

反応[1]-8

β -CDを脱水DMF(あるいはDMSO)に溶解し、窒素雰囲気下室温でトリイソプロピルシリルイミダゾールを添加する。添加後室温下で24時間反応させる。反応終了後40℃以下で溶媒を減圧留去し、残渣を大量の水より再沈殿させる。沈殿物を集めて乾燥し、クロロホルム/エタノールより再結晶を繰り返すことで精製し(6-O-トリイソプロピルシリル) β -CD [A]を得る(収率:約85%)。

【0036】<実施例9>

<<(6-O-トリイソプロピルシリル) α -CDの合成>>

30 反応[1]-9

β -CDを α -CDとした以外は反応[1]-8と同様にして(6-O-トリイソプロピルシリル) α -CD [A]を得る(収率:約85%)。

【0037】<実施例10>

<<(6-O-トリイソプロピルシリル) γ -CDの合成>>

反応[1]-10

β -CDを γ -CDとした以外は反応[1]-8と同様にして(6-O-トリイソプロピルシリル) γ -CD [A]を得る(収率:約85%)。

40

【0038】<実施例11>

<<(6-O-ターシャルブチルジメチルシリル) β -CDの合成>>

反応[1]-11

β -CDを脱水DMF(あるいはDMSO)に溶解し、窒素雰囲気下室温でターシャルブチルジメチルシリルイミダゾールを添加する。添加後室温下で24時間反応させる。反応終了後40℃以下で溶媒を留去し、残渣を大量の水より再沈殿させる。沈殿物を集めて乾燥し、エタノールより再結晶を繰り返すことで精製し(6-O-

13

ターシャルブチルジメチルシリル) β -CD [A] を得る (収率: 約80%)。

【0039】<実施例12>

<<(6-O-ジメチルブチルシリル) β -CDの合成>>
ターシャルブチルジメチルシリルイミダゾールをジメチルブチルシリルイミダゾールとし、再結晶の溶媒としてエタノールをクロロホルム/メタノールに変更した以外は反応[1]-11と同様にして(6-O-ジメチルブチルシリル) β -CD [A] を得る (収率: 約55%)。

【0040】<実施例13>

<<(6-O-ターシャルブチルジメチルシリル) α -CDの合成>>

反応[1]-14

β -CDを α -CDとした以外は反応[1]-11と同

14

様にして(6-O-ターシャルブチルジメチルシリル) α -CD [A] を得る (収率: 約80%)。

【0041】<実施例14>

<<(6-O-ターシャルブチルジメチルシリル) γ -CDの合成>>

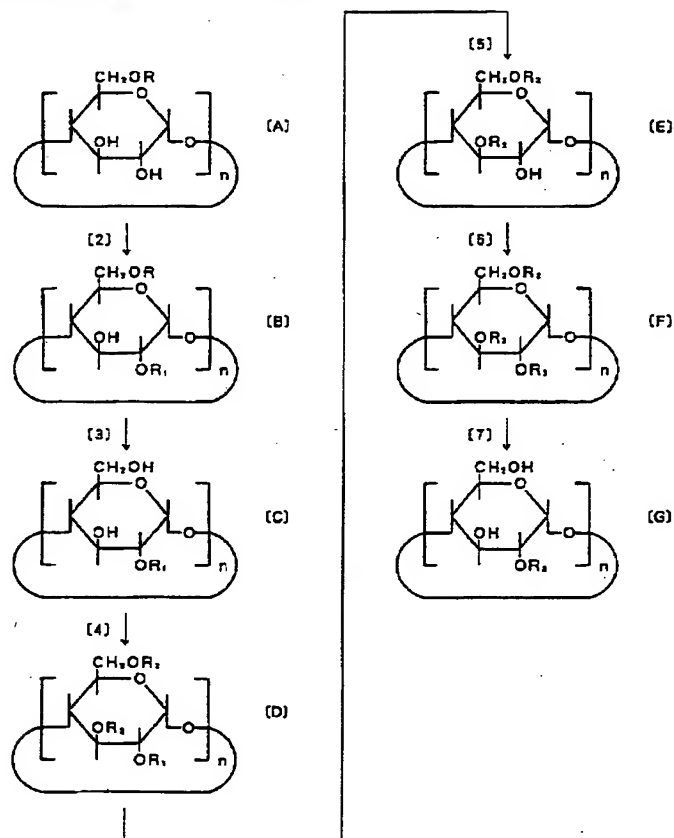
反応[1]-14

β -CDを γ -CDとした以外は反応[1]-11と同様にして(6-O-ターシャルブチルジメチルシリル) γ -CD [A] を得る (収率: 約85%)。

10 【0042】次に、上記式[1]に示される本発明のCD誘導体を用いて、種々のCD誘導体を合成する具体的反応例を示す。

【0043】

【化6】

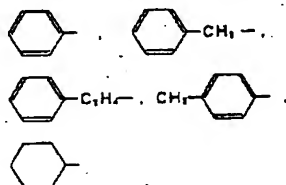


【0044】

【化7】

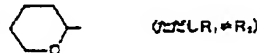
上式において、
n = 6, 7 または 8

R = -Si(iso-C₃H₇)₃ または -Si(CH₃)₃R'
ここで、R' = n-C₃H₇-, n-C₄H₉-, -C(CH₃)₃-

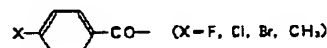
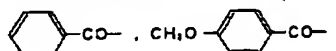


R₁ = CH₂-, CH₂=CH-CH₂-

R₂ = CH₂-, CH₂=CH-CH₂-



R₃ = CH₃-, C₂H₅-, C₃H₇-, C₄H₉-,
(CH₃)₂CH-, C₂H₅CH(CH₃)-,
(CH₃)₂C-, (CH₃)₂CHCH₂-,
CH₃CO-, (CH₃)₂CCO-, F₃CCO-,
XCH₂CO- (X=Cl, Br, I),
CH₃COCH₂CH₂CO-



【0045】＜実施例15＞

＜(2-O-アセチル)β-CDの合成＞

反応[2]

(6-O-トリイソプロピルシリル)β-CD (R=-Si(iso-C₃H₇)₃) [A] を脱水DMFに溶解後 BaO, Ba(OH)₂・8H₂O を続いて添加する。その系に室温で臭化ベンジルを滴下し、滴下終了後ヨウ化ナトリウムを加え24時間攪拌する。反応終了後メタノールを加え攪拌、次いで不溶物を濾別、濾液に塩化メチレンを加え1M-H₂SO₄、水の順で洗浄し有機層を乾燥後、減圧下40℃以下で濃縮する。残渣に少量のメタノールを加え、大量の水より再沈殿する。沈殿物はよく乾燥後シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、得られた[B]はエタノールより再結晶を

(9)

特開平7-252303

16

行った。

反応[3]

[B] を脱水塩化メチレンに溶解し、窒素雰囲気下0~5℃に冷却する。次いでその系に三フッ化ホウ素のジエチルエーテル錯体を滴下し、滴下終了後0~5℃で1時間、室温で2時間反応させる。反応終了後有機層を氷冷水で洗浄し有機層は乾燥後減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、得られた[C]はジエチルエーテル/メタノール系より再結晶を

10 行った。

反応[4]

[C] をTHFに溶解し、その系に3, 4-ジヒドロ-2Hピランを加え攪拌する。そして室温で塩酸1~2滴を加え12時間反応させる。反応終了後、その系にKOHを添加し、室温で30分攪拌する。KOHを濾別後、溶液を減圧下濃縮する。残渣はアルミナカラムクロマトグラフィーにより分離・精製し[D]を得た。

反応[5]

[D] をエタノール/酢酸=2/1溶液に溶解し、10% Pd/Cを触媒として添加後、水素添加を行う(40℃, 5Kg/cm²)。水素圧が減少しなくなった時点で反応を終了させ、Pd/Cを濾別、溶液を減圧下で濃縮し、残渣をアルミナカラムクロマトグラフィーにより分離・精製し[E]を得た。

反応[6]

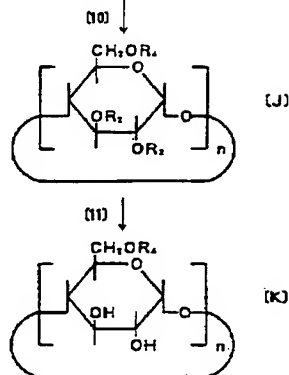
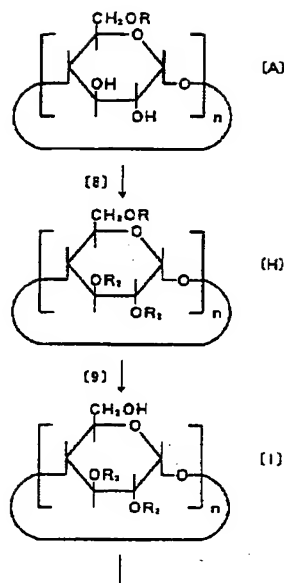
[E] を脱水ピリジンに溶解し、室温で無水酢酸を滴下する。滴下終了後100℃で4時間反応させる。反応終了後ピリジンを減圧下濃縮し、残渣に少量のエタノールを加え、大量の氷冷水により再沈殿を行う。沈殿物を濾別しよく乾燥後、アルミナカラムクロマトグラフィーにより分離・精製し[F]を得た。

反応[7]

[F] をTHFに溶解し、そこに塩酸を加え、40℃で30分間攪拌させる。反応終了後放冷し、室温でKOHを加え30分間攪拌する。KOHを濾別後THFを減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離・精製し、(2-O-アセチル)β-CD [G]を得た。

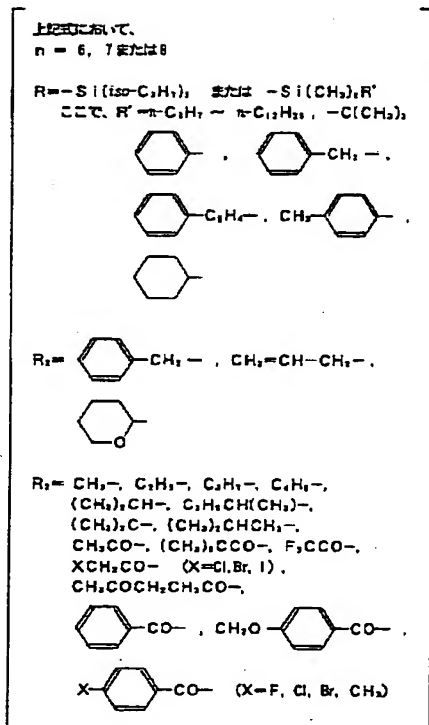
【0046】

40 【化8】



【0047】

【化9】



【0048】＜実施例16＞

＜（6-O-アセチル）β-CDの合成＞

反応[8]

（6-O-トリイソプロピルシリル）β-CD（ $R = -Si(iso-C_3H_7)_3$ ）[A]を脱水DMFに溶解し、窒素雰囲気下0～5℃に冷却する。その系にNaHを添加し、その温度で2時間攪拌、次いで臭化ベンジルをゆっくり滴下し、さらにヨウ化ナトリウムを加える。添加後0～5℃で1時間、室温で96時間攪拌する。反応終了後メタノールを加え30分攪拌し、そして濾過する。濾液は減圧下40℃以下にて濃縮し、残渣は少量のメタノールより再沈殿させ、濾過し、濾物は乾燥後シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離する。得られた[H]はエタノールより再結晶し精製した。

30

反応[9]

[B]にかえて[H]を用い、得られた化合物の再結晶を行わない以外は反応[3]と同様にして[I]を得た。

反応[10]-1

[E]にかえて[I]を用い、アルミナカラムクロマトグラフィーにかえてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離・精製した以外は反応[6]と同様にして[J]を得た。

40

反応[11]-1

[D]にかえて[J]を用い、アルミナカラムクロマトグラフィーにかえてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離・精製した以外は反応[5]と同様にして（6-O-アセチル）β-CD [K]を得た。

【0049】＜実施例17＞

＜（6-O-メチル）β-CDの合成＞

反応[10]-2

50 [I]をジオキサランに溶解し、窒素雰囲気下室温でNa

Hを添加する。次いで系を0～5℃に冷却し、遮光下でヨウ化メチルをゆっくり滴下し0～5℃で2時間、室温で12時間反応させる。反応終了後系にメタノールを加え攪拌し、次いで不溶物を濾過し、濾液は減圧下40℃以下に濃縮し、残渣はメタノールより再結晶後シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し〔J〕を得た。

〔0051〕

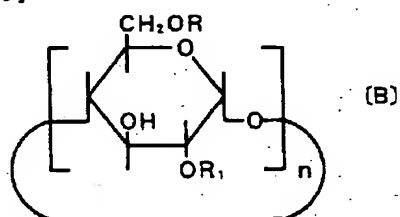
〔化11〕

反応〔11〕-2

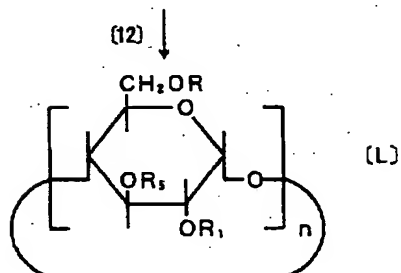
〔D〕にかえて〔J〕を用い、アルミナカラムクロマトグラフィーにかえてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離・精製した以外は反応〔5〕と同様にして (6-*O*-メチル) β -CD〔K〕を得た。

〔0050〕

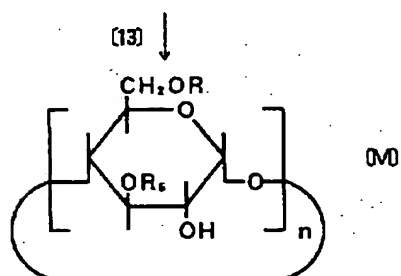
〔化10〕



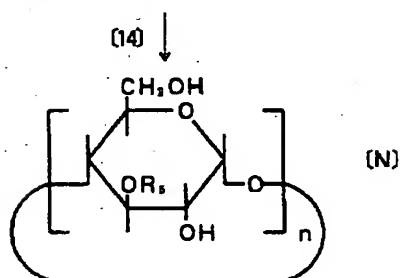
20



30



40

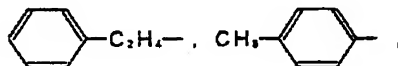
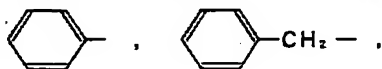


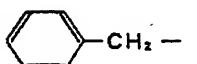
上記式において、

$n = 6, 7$ または 8

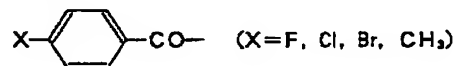
$R = -Si(iso-C_3H_7)_2$ または $-Si(CH_3)_2 R'$

ここで、 $R' = \pi-C_6H_7 \sim \pi-C_{12}H_{25}, -C(CH_3)_2$



$R_1 =$  , $CH_2=CH-CH_2-$

$R_2 = CH_2-, C_2H_5-, C_3H_7-, C_4H_9-,$
 $(CH_3)_2CH-, C_2H_5CH(CH_3)-,$
 $(CH_3)_3C-, (CH_3)_2CHCH_2-,$
 $CH_3CO-, (CH_3)_2CCO-, F_3CCO-,$
 $XCH_2CO- (X=Cl, Br, I),$
 $CH_3COCH_2CH_2CO-,$



【0052】＜実施例18＞

＜（3-O-アセチル）β-CDの合成＞

30

反応 [12]

〔E〕にかえて〔B〕（ $R = -Si(iso-C_3H_7)_2$ ）を用い、アルミナカラムクロマトグラフィーにかえてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離・精製した以外は反応〔6〕と同様にして〔L〕を得た。

反応 [13]

〔D〕にかえて〔L〕を用い、アルミナカラムクロマトグラフィーにかえてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離し、更に、メタノールにより再結晶し精製した以外は反応〔5〕と同様にして〔M〕を得た。

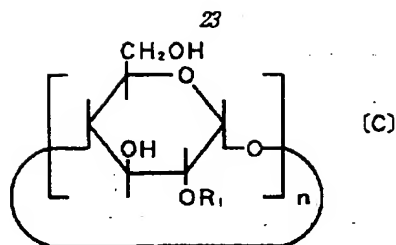
40

反応 [14]

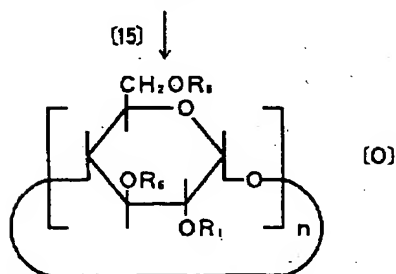
〔B〕にかえて〔M〕を用いた以外は反応〔3〕と同様にして（3-O-アセチル）β-CD〔N〕を得た。

【0053】

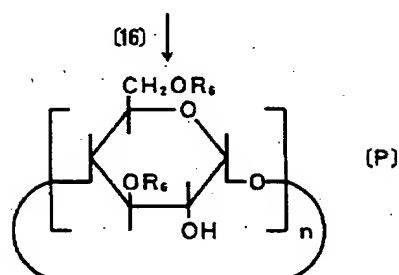
【化12】



* [0054]
[化13]



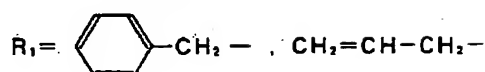
10



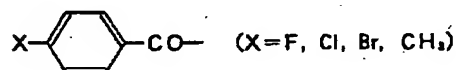
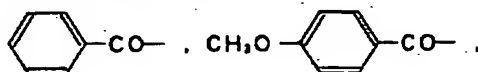
20

*

上記式において、
n = 6, 7 または 8



$R_2 = \text{CH}_3\text{—}, \text{C}_2\text{H}_5\text{—}, \text{C}_3\text{H}_7\text{—}, \text{C}_4\text{H}_9\text{—},$
 $(\text{CH}_3)_2\text{CH—}, \text{C}_2\text{H}_5\text{CH}(\text{CH}_3)\text{—},$
 $(\text{CH}_3)_3\text{C—}, (\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{—},$
 $\text{CH}_3\text{CO—}, (\text{CH}_3)_2\text{CCO—}, \text{F}_3\text{CCO—},$
 $\text{XCH}_2\text{CO—} \text{ (X=Cl, Br, I)},$
 $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO—},$



[0055] <実施例19>

<<(3, 6-ジ-*O*-アセチル)β-CDの合成>>

反応 [15] - 1

[C] を脱水ピリジンに溶解し、室温で無水酢酸を滴下する。滴下終了後100℃で4時間反応させる。反応終了後ピリジンを減圧下濃縮し、残渣に少量のエタノールを加え、大量の氷冷水より再沈殿を行う。沈殿物を濾別し、よく乾燥後シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離・精製し [O] を得た。

反応 [16] - 1

[O] をエタノール/酢酸=2/1溶液に溶解し、10% Pd/C を触媒として添加後、水素添加を行う(40℃, 5 kg/cm²)。水素圧が減少しなくなった時点で反応を終了させ、Pd/C を濾別、濾液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離・精製し (3, 6-ジ-*O*-アセチル)β-CD [P] を得た。

50 [0056] <実施例20>

《(3, 6-ジ-*O*-メチル) β-CDの合成》

反応 [15] - 2

[C] (R = -Si(iso-C₃H₇)₃) を脱水ジクロロメタン (またはクロロホルム) に溶解し、室温下でその系にトリエチルアミンを加え、次いでメチル化剤であるトリメチルシリルジアゾメタンをすばやく添加する。添加後約1時間攪拌、反応終了後有機層を希硫酸で洗浄、次いで水、NaHCO₃水溶液で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥する。硫酸ナトリウムを濾別後、濾液を減圧下留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し [O] を得る。

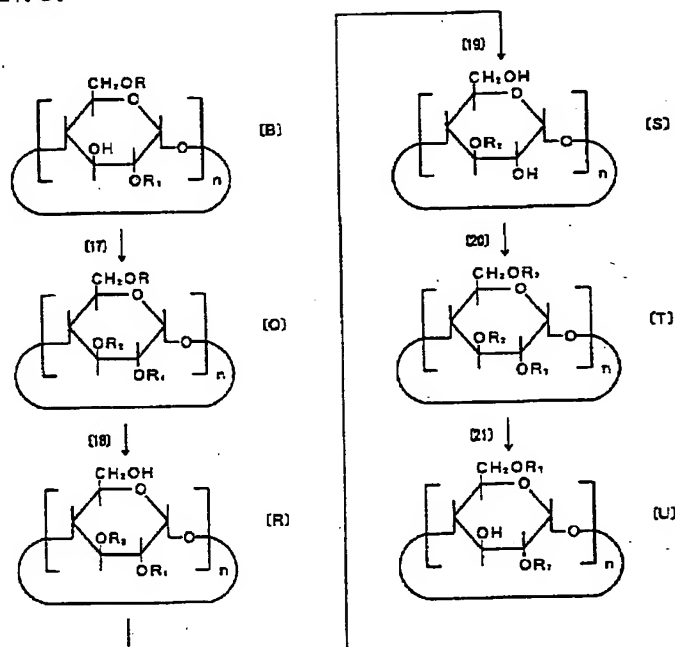
10

反応 [16] - 2

[O] をエタノール/酢酸 = 2/1 溶液に溶解し、10% Pd/C を触媒として添加後、水素添加を行う (40℃, 5 Kg/cm²)。水素圧が減少しなくなった時点で反応を終了させ、Pd/C を濾別、濾液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離・精製し (3, 6-ジ-*O*-メチル) β-CD [P] を得た。

[0057]

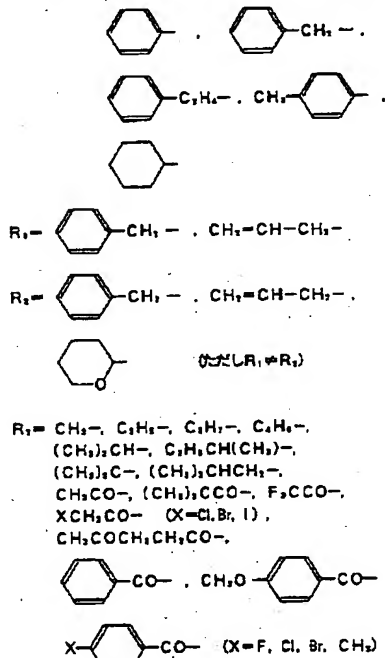
[化14]



[0058]

[化15]

$n = 6, 7$ または 8
 $R = -Si(CH_3)_2R'$ または $-Si(CH_3)_2R'$
 ここで、 $R' = -C_2H_5, -C_3H_7, -C_4H_9, -C(CH_3)_3$



【0059】＜実施例21＞

＜（2, 6-ジ-*O*-アセチル） β -CDの合成＞

反応 [17]

【B】をTHFに溶解し、3, 4-ジヒドロ-2Hピランを滴下する。その系に塩酸1～2滴添加し、室温で12時間攪拌する。反応終了後、その系にKOHを加え、室温で30分攪拌する。KOHを濾別後、溶液を減圧下濃縮する。残渣はアルミナカラムクロマトグラフィーにより分離・精製し【Q】を得た。

反応 [18]

【B】にかえて【Q】を用い、得られた化合物について再結晶を行わない以外は反応 [3] と同様にして【R】を得た。

反応 [19]

【O】にかえて【R】を用いた以外は反応 [16] - 1 と

同様にして【S】を得た。

反応 [20]

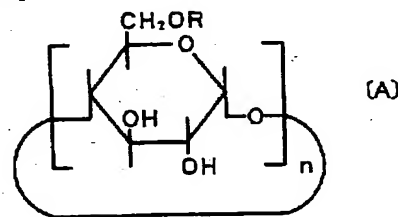
【C】にかえて【S】を用いた以外は反応 [15] - 1 と同様にして【T】を得た。

反応 [21]

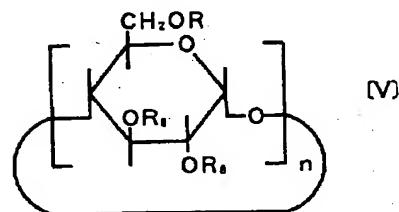
【T】をTHFに溶解し、そこに塩酸を加え40℃で30分攪拌させる。反応終了後放冷し、室温でKOHを加え30分攪拌する。KOHを濾別後THFを減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離・精製し（2, 6-ジ-*O*-アセチル） β -CD【U】を得た。

【0060】

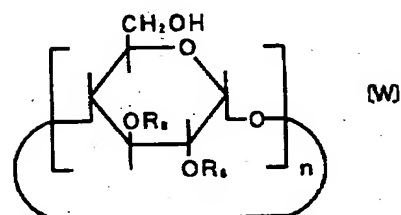
【化16】



(22) ↓



(23) ↓



【0061】

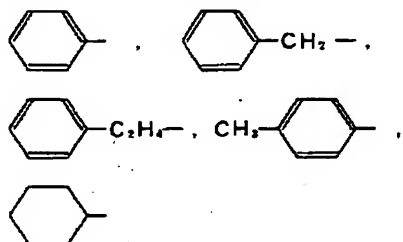
【化17】

上記式において、

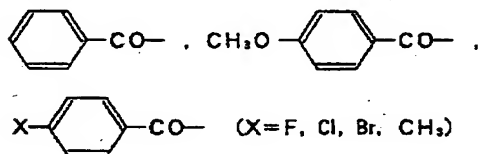
$n = 6, 7$ または 8

$R = -Si(iso-C_3H_7)_2$ または $-Si(CH_3)_2R'$

ここで、 $R' = n-C_3H_7 \sim n-C_{12}H_{25}, -C(CH_3)_3$



$R_2 = CH_2-, C_2H_4-, C_3H_7-, C_4H_9-,$
 $(CH_3)_2CH-, C_2H_5CH(CH_3)-,$
 $(CH_3)_3C-, (CH_3)_2CHCH_2-,$
 $CH_2CO-, (CH_3)_2CCO-, F_3CCO-,$
 $XCH_2CO- (X=Cl, Br, I),$
 $CH_2COCH_2CH_2CO-$



【0062】＜実施例22＞

＜（2, 3-ジ-0-メチル）β-CDの合成＞

反応 [22]

【A】を脱水したジクロロメタン（またはクロロホルム）に溶解させ、室温下でその系にトリエチルアミンを加え、次いでメチル化剤であるトリメチルシリルジアゾメタンをすばやく添加する。添加後約1時間攪拌する。反応終了後、有機層を希硫酸で洗浄、次いで水、NaHCO₃水溶液で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥する。硫酸ナトリウムを濾別後濾液を減圧下留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、【V】を得る。

反応 [23]

【V】を脱水THFに溶解し、室温下1M-（n-C₄H₉）₄N⁺F⁻のTHF溶液を滴下し、滴下終了後ゆっくり加温し還流下6時間反応させる。反応終了後放冷し、減圧下THFを留去、残渣をジクロロメタンに溶解、飽和食塩水で洗浄する。ジクロロメタン層は乾燥後濾過し、濾液は減圧下濃縮、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、（2, 3-ジ-0-メチル）β-CD【W】を得る。

【0063】

【化18】

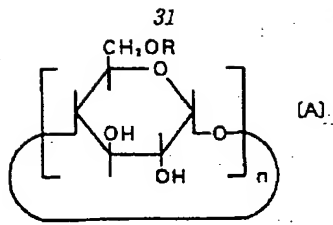
(17)

特開平 7-252303

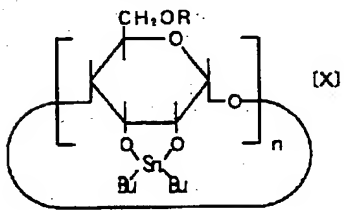
32

[0064]

[化19]

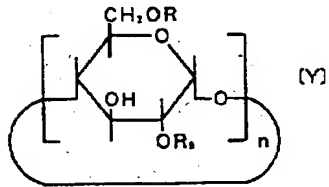


[24]



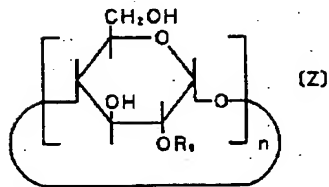
10

[25]



20

[26]

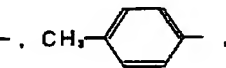
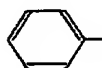
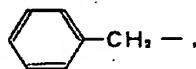
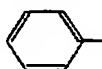


上記式において、

$n = 6, 7$ または 8

$R = -Si(iso-C_3H_7)_3$ または $-Si(CH_3)_2R'$

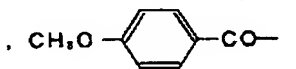
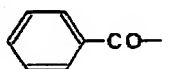
ここで、 $R' = n-C_3H_7, \sim n-C_{12}H_{25}, -C(CH_3)_3$



$R_2 = CH_3CO-, (CH_3)_2CCO-, F_2CCO-,$

$XCH_2CO- (X = Cl, Br, I),$

$CH_3COCH_2CH_2CO-,$



$(X = F, Cl, Br, CH_3)$

【0065】＜実施例23＞

＜（2-O-ベンゾイル）β-CDの合成＞

反応 [24]

（6-O-トリイソプロピルシリル）β-CD ($R = -Si(iso-C_3H_7)_3$) [A] を窒素雰囲気下室温で脱水ベンゼンに溶解する。その系に酸化ジプチルスズを加え加熱していく。反応が進行するにつれて発生する水を共沸で除き、70～80℃で約24時間反応させる。反応終了後その温度のまま熟時濾過し不溶物を除く。濾液を減圧下濃縮し、約半分程度になった残渣を大量のアセトン中に加え再沈殿させる。沈殿物はよくアセトンで洗浄し乾燥させることにより [X] を得る。

反応 [25]

次に得られた [X] を脱水ジオキサン中に分散させ、その系にトリエチルアミンを加え窒素雰囲気下0～5℃に冷却する。そして塩化ベンゾイルを [X] とほぼ同等量滴下し、滴下後0～5℃で1時間、室温で24時間反応させる。反応が進行するに従い系は均一溶液になってい

く。反応終了後沈殿物を濾別し、濾液は減圧下留去、残渣は大量の水より再沈殿させる。沈殿物はよく水、メタノールで洗浄し、乾燥後シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離、精製し [Y] を得る。

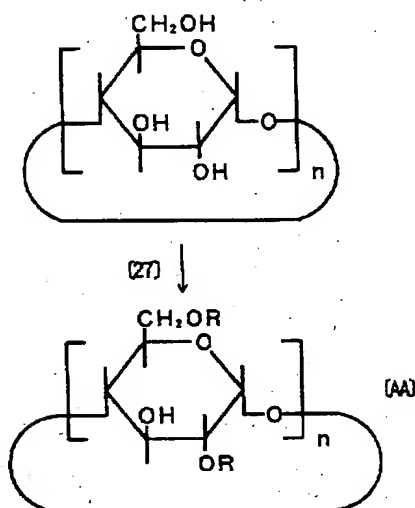
反応 [26]

[Y] を脱水塩化メチレンに溶解し、窒素雰囲気下0～5℃に冷却する。そこへ三フッ化ホウ素のジエチルエーテル錯体をゆっくりと滴下、滴下後0～5℃で1時間、室温で2時間攪拌する。反応終了後氷冷水中に加え、分液後塩化メチレン層をNaHCO₃水溶液で洗浄、乾燥後、減圧下濃縮する。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離、精製し（2-O-ベンゾイル）β-CD [Z] を得る。

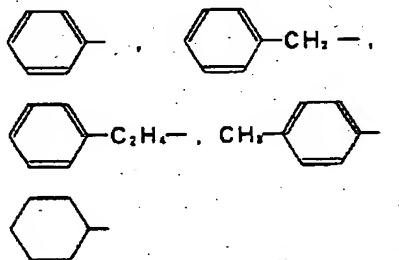
【0066】次に、上記式 (II) に示される、本発明のCD誘導体の具体的な合成例を示す。

【0067】

【化20】



上記式において、
 $n = 6, 7$ または 8
 $R = -Si(iso-C_3H_7)_2$ または $-Si(CH_3)_2R'$
 ここで、 $R' = n-C_3H_7, \sim n-C_{12}H_{25}, -C(CH_3)_3$



【0068】＜実施例 24＞

＜（（2, 6-ジ- α -トリイソプロピルシリル） β -CD の合成）＞

反応 [27] - 1

β -CD を脱水 DMF に溶解し、室温でイミダゾールを添加する。次いでアルゴン雰囲気下トリイソプロピルシリルクロライドを加え溶解させる。その系をゆっくりと加熱し $90 \sim 100^\circ\text{C}$ で 24 時間反応させる。反応終了後放冷し、減圧下 DMF を留去し残渣を塩化メチレン/水系で抽出し、有機相は $1M-H_2SO_4$ 、水、 $NaHCO_3$ 水溶液で洗浄後乾燥する。有機相は減圧下濃縮し、残渣を塩化メチレン/メタノール系より再結晶し精製し（（2, 6-ジ- α -トリイソプロピルシリル） β -CD [AA] を得た（収率：約 65%）。

【0069】＜実施例 25＞

＜（（2, 6-ジ- α -ジメチルプロピルシリル） β -CD の合成）＞

反応 [27] - 2

トリイソプロピルシリルクロライドをジメチルプロピルシリルクロライドとした以外は反応 [27] - 1 と同様に（（2, 6-ジ- α -ジメチルプロピルシリル） β -CD [AA] を得た（収率：約 70%）。

【0070】＜実施例 26＞

＜（（2, 6-ジ- α -ジメチルベンジルシリル） β -CD の合成）＞

反応 [27] - 3

トリイソプロピルシリルクロライドをジメチルベンジルシリルクロライドとした以外は反応 [27] - 1 と同様に（（2, 6-ジ- α -ジメチルベンジルシリル） β -CD [AA] を得た（収率：約 60%）。

【0071】＜実施例 27＞

＜（（2, 6-ジ- α -ジメチルフェニルシリル） β -CD の合成）＞

反応 [27] - 4

β -CD を脱水 DMF（あるいは DMSO）に溶解し、アルゴン雰囲気下室温でジメチルフェニルシリルイミダ

37

ゾールを添加する。添加後 90~100℃で 24 時間反応させる。反応終了後減圧下溶媒を留去し、残渣を塩化メチレン/メタノールより再結晶を繰り返すことで精製し (2, 6-ジ-*O*-ジメチルフェニルシリル) β -CD [AA] を得た (収率: 約 70%)。

【0072】<実施例 28>

<< (2, 6-ジ-*O*-ジメチルフェニルシリル) α -CD の合成 >>

反応 [27] - 5

β -CD を α -CD とした以外は反応 [27] - 4 と同様にして (2, 6-ジ-*O*-ジメチルフェニルシリル) α -CD [AA] を得る (収率: 約 70%)。

【0073】<実施例 29>

<< (6-*O*-ジメチルフェニルシリル) γ -CD の合成 >>

反応 [27] - 6

β -CD を γ -CD とした以外は反応 [27] - 4 と同様にして (2, 6-ジ-*O*-ジメチルフェニルシリル) γ -CD [AA] を得る (収率: 約 70%)。

【0074】<実施例 30>

<< (2, 6-ジ-*O*-ターシャルブチルジメチルシリル) β -CD の合成 >>

反応 [27] - 7

β -CD を脱水 DMF (あるいは DMSO) に溶解し、アルゴン雰囲気下室温でターシャルブチルジメチルシリルイミダゾールを添加する。添加後 90~100℃で 24 時間反応させる。反応終了後減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/メタノールより再結晶を繰り返すことで精製し (2, 6-ジ-*O*-ターシャルブチルジメチルシリル) β -CD [AA] を得た (収率: 約 75%)。

【0075】<実施例 31>

<< (2, 6-ジ-*O*-ターシャルブチルジメチルシリル) α -CD の合成 >>

反応 [27] - 8

β -CD を α -CD とした以外は反応 [27] - 7 と同様にして (2, 6-ジ-*O*-ターシャルブチルジメチルシリル) α -CD [AA] を得る (収率: 約 75%)。

【0076】<実施例 32>

<< (2, 6-ジ-*O*-ターシャルブチルジメチルシリル) γ -CD の合成 >>

反応 [27] - 9

β -CD を γ -CD とした以外は反応 [27] - 7 と同様にして (2, 6-ジ-*O*-ターシャルブチルジメチルシ

38

リル) γ -CD [AA] を得る (収率: 約 75%)。

【0077】<実施例 33>

<< (2, 6-ジ-*O*-ジメチルベンジルシリル) β -CD の合成 >>

反応 [27] - 10

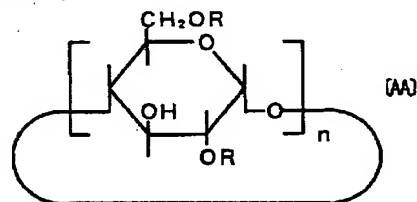
β -CD を脱水 DMF (あるいは DMSO) に溶解し、アルゴン雰囲気下室温でジメチルベンジルシリルイミダゾールを添加する。添加後 90~100℃で 24 時間反応させる。反応終了後減圧下溶媒を留去し、残渣をジクロロメタン/エタノールより再結晶を繰り返すことで精製し (2, 6-ジ-*O*-ジメチルベンジルシリル) β -CD [AA] を得た (収率: 約 65%)。

【0078】次に、上式 [II] に示される本発明の CD 誘導体を用いて、種々の CD 誘導体を合成する具体的反応例を示す。

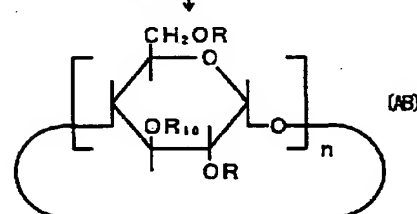
【0079】

【化 21】

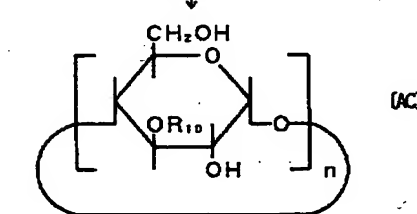
20



[28]



[29]



【0080】

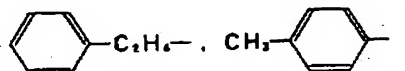
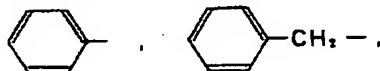
【化 22】

上記式において、

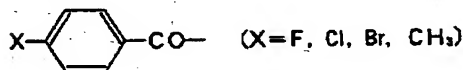
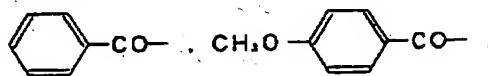
$n = 6, 7$ または 8

$R = -Si(iso-C_3H_7)_3$ または $-Si(CH_3)_2R'$

ここで、 $R' = \pi-C_6H_5 \sim \pi-C_{12}H_{25}, -C(CH_3)_3$



$R_{10} = CH_3-, C_2H_5-, C_3H_7-, C_4H_9-,$
 $(CH_3)_2CH-, C_2H_5CH(CH_3)-,$
 $(CH_3)_3C-, (CH_3)_2CHCH_2-,$
 $CH_3CO-, (CH_3)_3CCO-, F_3CCO-,$
 $XCH_2CO- (X=Cl, Br, I),$
 $CH_3COCH_2CH_2CO-,$



[0081] <実施例34>

<<(3-O-アセチル)β-CDの合成>>

反応[28]-1

(2, 6-ジ-*O*-トリイソプロピルシリル)β-CD
 $(R = -Si(iso-C_3H_7)_3)$ [AA] を脱水DMF (あるいはTHF)、ピリジン混合溶媒 (あるいはトリエチルアミンのみ) に溶解し窒素雰囲気下0~5℃でDMFまたはTHFに溶解した塩化アセチル (または臭化アセチル) を滴下する。滴下終了後0~5℃で2時間、室温で12時間反応させる。反応終了後溶媒を減圧下濃縮し、残渣に少量のアセトンを加え、大量の氷冷水により再沈殿を行う。沈殿物を濾別、乾燥後シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離精製し [AB] を得た。

反応[29]-1

[AB] を脱水塩化メチレン/メタノール=2/1混合溶媒に溶解し、窒素雰囲気下0~5℃に冷却する。次いでその系に三フッ化ホウ素のジエチルエーテル錯体を滴下し、滴下終了後0~5℃で2時間、室温で12時間反応させる。反応終了後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し (3-O-アセチル)β-CD [AC] を得た。

[0082] <実施例35>

<<(3-O-メチル)β-CDの合成>>

反応[28]-2

(2, 6-ジ-*O*-トリイソプロピルシリル)β-CD
 $(R = -Si(iso-C_3H_7)_3)$ [AA] を脱水したジクロロメタン (またはクロロホルム) に溶解させ、室温下でその系にトリエチルアミンを加え、次いでトリメチルシリルジアゾメタンをすばやく添加する。添加後約1時間攪拌する。反応終了後、有機層を希硫酸で洗浄、次いで水、NaHCO₃水溶液で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥する。硫酸ナトリウムを濾別後減圧下留去する。残渣をシリカゲルからムクロマトグラフィーにて精製し [AB] を得る。

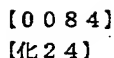
反応[29]-2

[AB] を脱水THF/メタノール=2/1混合溶媒に溶解し、室温下1M-(*n*-C₄H₉)₄N⁺F⁻のTHF溶液を滴下し、滴下終了後ゆっくり加温し還流下24時間反応させる。反応終了後放冷し、減圧下THFおよびメタノールを留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (3-O-メチル)β-CD [AC] を得る。

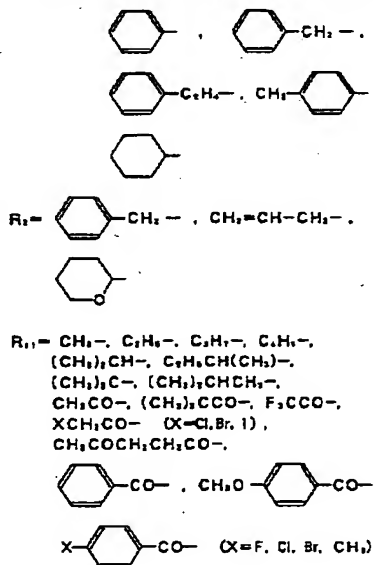
[0083]

[化23]

42



上式において、
 $n = 6, 7$ または 8
 $R = -Si(\text{---}C_6H_5)_2$ または $-Si(CH_3)_2R'$
 ここで、 $R' = -C_6H_5$, $-C_6H_4$, $-C(CH_3)_2$



【0085】<实施例36>

<< (2, 6-ジ- α -アセチル) β -CDの合成>>

反應 [30]

(2, 6-ジ-*O*-トリイソプロピルシリル) β -CD 50

(R=S i (iso -C3 H7) 3) [AA] をTHFに溶解し、3, 4-ジヒドロ-2Hピランを滴下する。その系に塩酸を1~2滴添加し、室温で12時間攪拌する。反応終了後、その系にKOHを加え、室温で30分攪拌する。KOHを濾別後、溶液を減圧下濃縮する。残渣はアルミナカラムクロマトグラフィーにより分離、精製し[AD]を得た。

30 反応 [31]

〔AD〕を脱水塩化メチレンに溶解し、窒素雰囲気下0～5℃に冷却する。次いで三フッ化ホウ素のジエチルエーテル錯体を滴下し、滴下終了後0～5℃で2時間、室温で24時間反応させる。反応終了後、有機相を氷冷水で洗浄し有機相は乾燥後減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し〔AE〕を得る。

反応 [32]

40 [A E] を脱水ピリジンに溶解し、室温で無水酢酸を滴下する。滴下終了後 60℃ で 12 時間反応させる。反応終了後ピリジンを減圧下濃縮し、残渣に少量のエタノールを加え、大量の氷冷水より再沈殿を行う。沈殿物を濾別し、よく乾燥後シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離、精製し [A F] を得た。

反應 [33]

〔A F〕をTHFに溶解し、そこに塩酸を加え40℃で30分攪拌させる。反応終了後放冷し、室温でKOHを加え30分間攪拌する。KOHを逐別しTHFを減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離精製し(2,6-ジ-*o*-アセチル)-*β*-CD

【AG】を得た。

【0086】上記本発明の具体的反応例では、アルキルシリル基としてトリイソプロピルシリル基が導入されたCD誘導体を使用した。前記式【I】、式【II】に示されるような、ジメチルアルキルシリル基が導入されたCD誘導体を使用しても、上記と同様な反応生成物が得られる。

【0087】また、本発明により製造したCDのアルキルシリル化誘導体からは、上記の化合物以外にも、アミノ化物、アミド化物、シアノ化物、ホルミル化物等のCD誘導体を合成することができる。

【0088】

【発明の効果】アルキルシリル化剤として、前記式【II I】に示したハロゲン化アルキルシランまたはアルキルシリルイミダゾールを用いることで塩基を別途用意することなくCD誘導体を合成することができた。また、CDの一般水酸基（6位の水酸基）のみ、または、2位と6位の水酸基のみすべてを選択的に保護することができた。そして、分離して確認すると副生成物も殆ど見られず、高収率で目的物を得ることができた。また、このCD誘導体は種々のCD誘導体の合成における出発原料として非常に有用な化合物であり、最終目的物を得るにも高収率で得ることができる。

THIS PAGE BLANK (USPTO)